

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 697 843

⑫ N° d'enregistrement national :

92 13542

⑬ Int Cl<sup>5</sup> : C 07 K 5/06, A 61 K 37/02

⑭

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 10.11.92.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 13.05.94 Bulletin 94/19.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *FABRE Pierre MEDICAMENT — FR.*

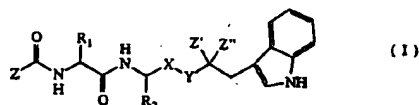
⑦② Inventeur(s) : *Martinez Jean, Riquet William, Bigg  
Dennis et Halazy Serge.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : *Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf  
Warcoin Ahner.*

⑤④ Nouveaux dérivés pseudo-dipeptidiques, leur préparation et leur utilisation comme antagonistes de la gastrine.

⑤⑦ La présente invention concerne de nouveaux dérivés  
péudo-peptidiques de formule générale (I)



leur préparation et les médicaments les contenant.

FR 2 697 843 - A1



5 La cholécystokinine (CCK) appartient à un groupe de peptides présents dans le système nerveux central ainsi que dans le système gastrointestinal ; c'est ainsi le cas de la gastrine, qui est une hormone polypeptidique apparentée à la CCK (toutes deux ont en commun une séquence pentapeptidique carboxy-terminale) qui possède de multiples activités biologiques dont la principale est la stimulation gastrique (Konturek, 10 Gastrointestinal Hormones, ch.23, p.529-564, 1980, ed. G.B.J. Glass, Raven Press, NY). Il est connu que le remplacement de certains aminoacides de la séquence de la gastrine ou de ses fragments conduit à des dérivés peptidiques qui antagonisent parfois à un niveau élevé l'action de la gastrine sur la sécrétion gastrique. Toutefois, l'utilisation thérapeutique de tels dérivés se trouve considérablement limitée par la 15 brièveté de leur activité due à la destruction très rapide de composés peptiques dans l'organisme.

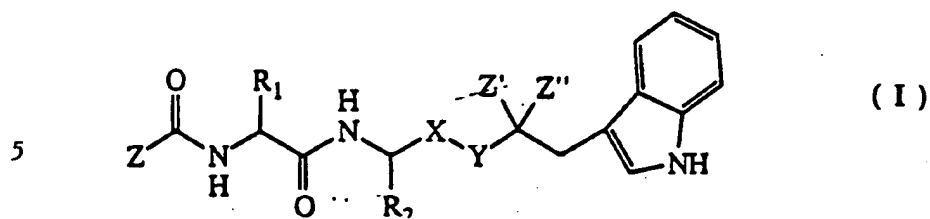
20 La découverte d'antagonistes de CCK de structure non polypeptidique tels que le proglumide ou le benzotript a stimulé la recherche de nouveaux antagonistes de CCK (J.F. Kerwin Jr., Drugs of the Future, 16, 1111-1119, 1991).

25 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés pseudo-dipeptidiques, qui possèdent une forte activité antagoniste de la sécrétion gastrique et qui sont capables de limiter la progression d'ulcères, in vivo.

30 L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par :

- le brevet français 86 08458
- la publication de C.D. Horwell (Neuropeptides, 19, 57-64, 1991) et les brevets WO9204038-A1, WO9204045-A1, WO9204320-A et WO9204322-A1 concernant des composés dipeptoides dérivés du tryptophane
- 35 - le brevet américain US 5128346-A.

La présente invention concerne des composés de formule :



et leurs sels physiologiquement acceptables, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I) :

Z représente un radical phényle, benzyle, indanyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, indolylalkyle, naphthyle, naphtylméthyle, phénoxy méthyle, naphtoxyméthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

$R_1$  représente  $(CH_2)_n CO_2H$  dans lequel n est compris entre 1 et 5,

$R_2$  représente un radical alkyle, ramifié ou linéaire,

X représente -NH- ou -CO-,

Y représente -NH- ou -CO-, étant entendu que X et Y sont différents l'un de l'autre,

Z' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

Z'' représente un atome d'hydrogène ou  $CO_2R_3$  ou  $NHCO_2R_3$ , étant entendu que si  $Y=NH$ , Z'' ne peut être  $NHCOR_3$  et que si  $Y=CO$ , Z'' ne peut être  $COR_3$ ,

$R_3$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, phényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisis parmi

les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et nitro, et leurs sels physiologiquement acceptables.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les portions polycycloalkyle contiennent 7 à 12 atomes de carbone.

Dans la formule (I), les atomes d'halogène sont de préférence les atomes de chlore, de brome ou de fluor.

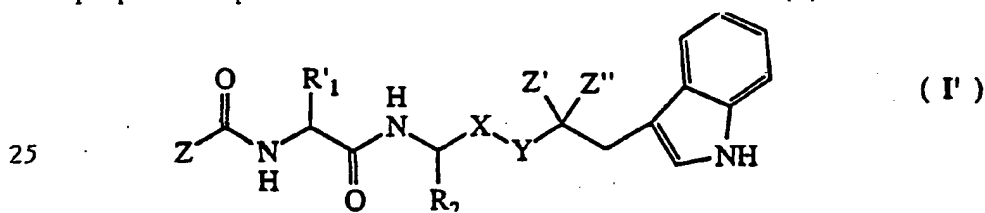
D'une manière avantageuse, Z représente un radical 3,4-dichlorophényle.

Pour sa part,  $R_1$  représente de préférence  $(CH_2)_2CO_2H$ , et  $R_2$  représente un radical butyle linéaire ou ramifié.

Les composés de formule (I) contenant 1 ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de cette invention.

On choisira d'une manière préférentielle des dérivés répondant à la formule (I) dans laquelle les centres asymétriques des carbones liés aux substituants  $R_1$  et  $R_2$  sont de configuration D.

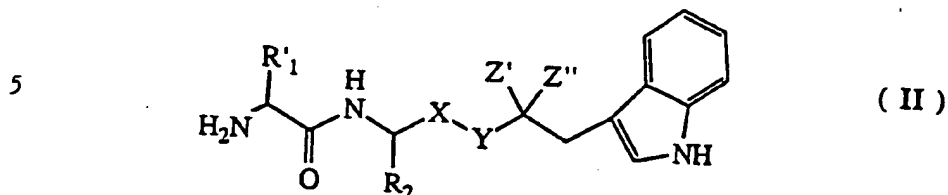
Les dérivés pseudopeptidiques selon l'invention peuvent être préparés à partir d'un dérivé estérifié de formule (I')



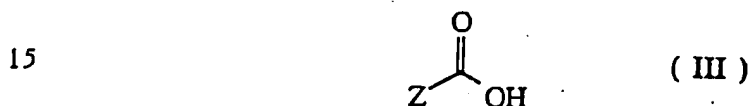
20 dans laquelle  $R'_1$  est  $(CH_2)_nCO_2R$  où R est un radical alkyle, phényle, ou benzyle, par réaction d'hydrogène de la fonction ester en utilisant la méthode appropriée en fonction de la nature de l'ester. C'est ainsi qu'un ester tertio-butylique sera préférentiellement traité en milieu acide (HCl)-MeOH;  $CF_3CO_2H$ ) alors qu'un ester benzylique sera préférentiellement traité par hydrogénation catalytique en utilisant l'hydrogène à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon, dans un solvant tel que le THF, l'éthanol ou l'isopropanol.

35

Les composés de formule (I') peuvent être préparés par action d'un dérivé aminé de formule (II)



10 dans laquelle  $R_2$ , X, Y, Z' et Z'' ont les mêmes significations que dans la formule (I) mais dans laquelle  $R'_1$  est un dérivé estérifié du radical carboxyalkyle  $R_1$  défini dans la formule (I), sur un dérivé d'acide carboxylique de formule (III)



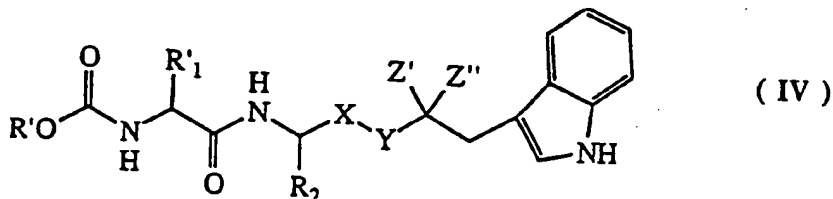
20 dans laquelle Z a la même signification que dans la formule (I). Cette réaction nécessite l'activation préalable de la fonction acide du composé III par des méthodes et techniques de la condensation peptidique. Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple THF; dioxane), un amide (par exemple le DMF) ou 25 un solvant chloré (par exemple le chlorure de méthylène, dichloroéthane, chloroforme) à une température comprise entre 0°C et 60°C. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide). 30 On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (par exemple une trialkylamine, une pyridine, le diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou le diaza-1,5 bicyclo[4.3.0] nonène-5), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise 35

entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydro-organique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

5

Les amines de formule (II) peuvent être obtenues par hydrolyse d'un uréthane ou carbamate correspondant de formule (IV)

10



15

Les méthodes choisies pour la transformation des carbamates (IV) en amines (II) dépendent de la nature du groupement R'. Par exemple, si le groupement R' est un radical t-butyle, la transformation de (IV) en (II) sera effectuée en milieu acide (HCl dans l'éther, acide trifluoroacétique) ; si le groupement R' est un radical benzyle, la transformation de (IV) en (II) sera effectuée préférentiellement par hydrogénation catalytique, sous pression atmosphérique d'hydrogène, en utilisant le palladium (0) sur charbon comme catalyseur dans un solvant tel que l'éthanol.

20

25

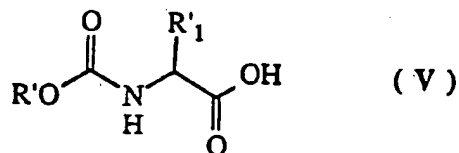
Les composés de formule (I) peuvent également être obtenus directement à partir de dérivés de formule (IV) lorsque la forme estérifiée du résidu R<sub>1</sub> et la fonction carbamate "R'OCON" peuvent être déprotégées simultanément. C'est ainsi qu'une méthode préférée consiste à traiter un dérivé de formule (IV) dans lequel R'<sub>1</sub> est -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et R' est CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> par hydrogénation atmosphérique catalytique (palladium ou charbon) ; le produit de formule (II) (dans lequel R'<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H) ainsi obtenu est alors condensé avec un ester activé dérivé de l'acide de formule (III) (par exemple, un ester de n-hydroxy succinimide) pour conduire au dérivé de formule (I).

30

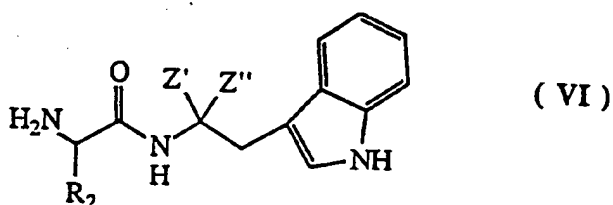
35

Les méthodes utilisées pour la préparation des intermédiaires de formule (IV) dépendent de la nature des résidus X et Y.

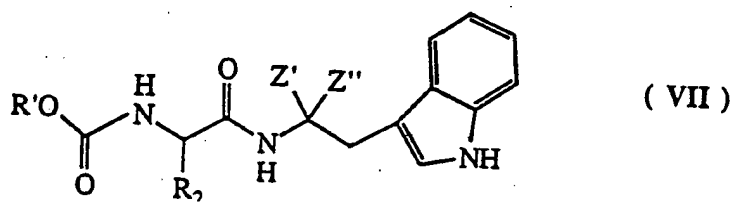
Les dérivés de formule (IV), à l'exception de ceux pour lesquels -X- représente -NH- peuvent être obtenus à partir d'un acide (V) ou d'un dérivé de cet acide



et d'une amine de formule (VI)

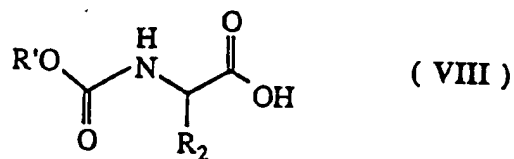


par les méthodes bien connues pour la condensation peptidique et qui ont été appliquées préalablement pour la préparation de (I') à partir de (II) et (III). Les intermédiaires (VI) sont obtenus à partir des carbamates correspondants (VII)

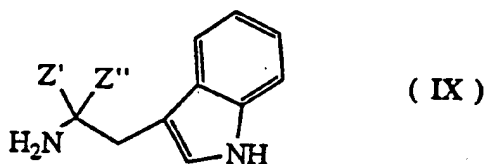


par des méthodes bien connues dépendant de la nature de R'', comme indiqué précédemment pour la transformation du carbamate (IV) en amine (II).

Les carbamates (VII) peuvent être préparés à partir d'un acide (VIII) ou d'un dérivé de cet acide

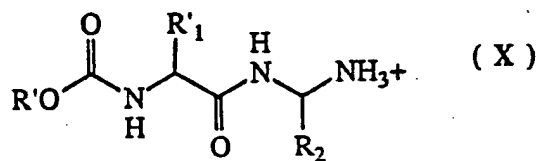


et d'une amine de formule (IX)

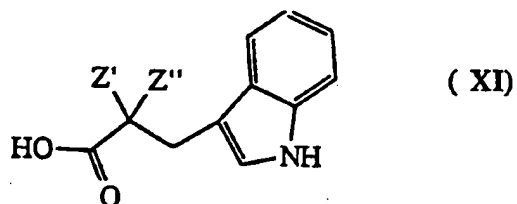


15 par les méthodes bien connues pour la condensation peptidique et qui ont été appliquées précédemment pour la préparation de (I') à partir de (II) et (III).

20 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels -X- représente -NH- peuvent être obtenus à partir d'une amine de formule (X)



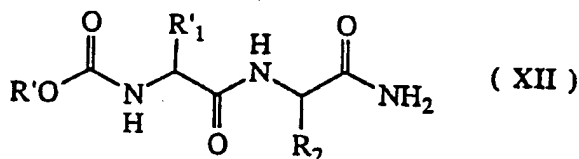
30 et d'un acide de formule (XI), ou d'un dérivé de cet acide





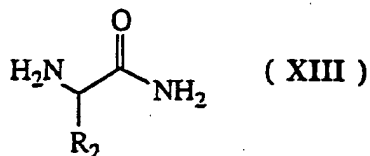
par les méthodes et techniques propres à la condensation peptidique et qui ont été présentées précédemment.

Les intermédiaires de formule (X) peuvent être préparés à partir des amides (XII) en conservant la stéréochimie des deux carbones asymétriques



Cette transformation bien connue sous l'appellation "réarrangement de Curtius" peut être effectuée sous différentes conditions selon des méthodes bien décrites parmi lesquelles l'utilisation du bis (trifluoroacétoxy) iodo benzène ou de l'azidure obtenu à partir du dérivé hydrazino analogue de (XII).

Les amides (XII) peuvent être préparés à partir des amides de formule (XIII)



et d'un acide carboxylique de formule (V) ou d'un dérivé de cet acide par les méthodes et techniques bien connues dans la synthèse peptidique et qui ont été présentées précédemment.

Les dérivés (V), (VIII), (IX), (XI) et (XIII) ont été préparés par des méthodes décrites.

Il est bien entendu pour l'homme de métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrite précédemment, il est nécessaire de choisir des groupes protecteurs (carbamates ou esters) dont la méthode de déprotection sera compatible avec d'autres groupes protecteurs ou d'autres fonctions labiles présentes sur la molécule considérée. Par exemple la méthode choisie pour la déprotection des carbamates (IV) en amines libres (II) devra être compatible avec la fonction ester du radical  $R'_1$ . On choisira donc, par exemple, un carbamate de tertibutyl qui soit déprotégé en milieu acide si l'ester du radical  $R'_1$  est un ester benzylique.

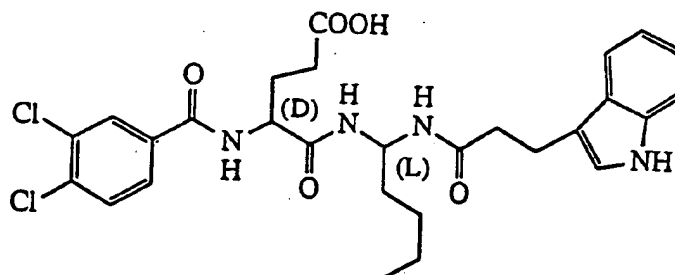
Les énantiomères des composés de formule (I) sont obtenus généralement à partir des acides aminés protégés optiquement actifs tels que les intermédiaires de formule (V), (VIII), (XII), (IX) lorsque  $Z'' = CO_2R'$  et (XI) lorsque  $Z'' = NHCO_2R'$ . Les acides aminés de départ utilisés sont chiraux et appartiennent à la série L ou D, configuration qui est celle retrouvée dans les produits finaux de formule (I).

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la gastrine et de la cholécystokinine (CCK) et sont donc utiles pour le traitement et la prévention des désordres liés à la gastrine au niveau de l'appareil gastrointestinal et liés au CCK au niveau du système nerveux.

C'est ainsi que les composés de la présente invention peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention du syndrome du côlon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères et des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs de l'oesophage inférieur, du côlon et de l'intestin, des psychoses, des troubles anxieux et de la maladie de Parkinson.

## Exemple 1

N(3,4 dichlorobenzoyl)-DGlu-gNle-des-amino-Trp1A : synthèse de Z-DGlu(OBzl)-Nle-NH<sub>2</sub>

A une solution de Z-DGlu(OBzl)-ONp (2.95 g ; 6 mmoles) dans 10 ml de DMF sont successivement additionnés H-Nle-NH<sub>2</sub>.HCl (1.09 g ; 6.54 mmoles) HOBT (0.81 g ; 6 mmoles) et la diisopropyléthylamine (2.15 ml, 12.54 mmoles). La solution est agitée à 20°C pendant 2 heures, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est lavé par 200 ml d'un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle et d'éther. Le précipité ainsi formé est filtré, lavé par le même mélange de solvants, une solution aqueuse saturée en bicarbonate, de l'eau, une solution aqueuse 1M de KHSO<sub>4</sub> et de l'eau. Le précipité est séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner 2.63 g (91 %) de produit 1A.

m.p. 175-177°C ;  $[\alpha]_D$  : + 2.9 (c 0.97 DMF) ; R<sub>f</sub> : 0.68 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) :

calc. : C, 64.57 ; H, 6.89 ; N, 8.69.

trouvée : C, 64.28 ; H, 6.78 ; N, 8.55.

1B : synthèse de Z-DGlu(OBzl)-gNle-des-amino-Trp

A une suspension du dipeptide Z-DGlu(OBzl)-Nle-NH<sub>2</sub> (1.3 g ; 2.69 mmoles) dans 10 ml d'un mélange 1/1 acétonitrile et eau, est ajouté 1.21 g (2.82 mmoles) de [bis-trifluoroacétoxy]iodobenzène. Après 3 heures à 20°C, une solution limpide apparaît. Les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite pour donner un résidu qui est trituré par 3 X 50 ml d'éther sec. Le précipité blanc qui en résulte est séché sous vide sur du P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ce solide sec (0.703 g) est ajouté à une solution de l'acide 3-indole-propionique (0.246 g ; 1.3 mmole) dans 10 ml de DMF, suivi

par 0.575 g (1.3 mmole) de BOP et 2.53 mmoles (0.28 ml) de NMM. Après 3 heures d'agitation du milieu réactionnel à 20°C, le produit souhaité précipite suite à l'addition de 100 ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate. Le précipité est recueilli après filtration, lavé par 50 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate, de l'eau (2 X 30 ml), une solution aqueuse 1M en KHSO<sub>4</sub> (2 X 50 ml), de l'eau (2 X 50 ml), et séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner 0.705 g de produit 1B. m.p. 145-148°C ; [α]<sub>D</sub> : + 1.5 (c 1.09 DMF) ; R<sub>f</sub> : 0.72 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire (C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.69 ; H, 6.75 ; N, 8.72.

1C : synthèse de 3,4 dichloro-benzoïc acid, N-hydroxysuccinimide ester

A une solution d'acide 3,4 dichlorobenzoïque (5 g ; 26.2 mmoles) dans 50 ml de diméthoxyéthane sont ajoutés 3.31 g de N-hydroxysuccinimide (28.82 mmoles) et 5.4 g de dicyclohexylcarbodiimide (26.2 mmoles). Après 20 heures d'agitation à 20°C, le précipité formé par la dicyclohexylurée est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans 200 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, par une solution 1M de KHSO<sub>4</sub> (2 X 50 ml) et 2 X 50 ml d'eau, séchée sur du sulfate de potassium et concentrée sous pression réduite pour donner 5.87 g (73 %) d'ester 1C. R<sub>f</sub> : 0.56 (EtOAc/hex = 1/1).

1D : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGLu-gNle-des-amino-Trp (exemple 1)

Le composé 1B (0.627 g ; 1 mmole) est dissous dans 10 ml d'un mélange de DMF/ACOH/H<sub>2</sub>O dans les proportions 10/1/1 contenant 50 mg de palladium sur charbon et hydrogéné pendant 4 heures à 20°C sous pression atmosphérique. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est dissous dans 5 ml de DMF. A cette solution sont ajoutés 0.23 g (0.8 mmole) de 3,4 dichlorobenzoïc acid, N-hydroxysuccinimide ester et 0.52 ml de diisopropyléthylamine (3 mmoles). Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 20 heures, puis 100 ml d'une solution aqueuse 1M en KHSO<sub>4</sub> sont ajoutés. Le précipité

ainsi formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau (2 X 50 ml), à l'éther et à l'hexane et séché sous vide pour donner 0.354 g (77 %) du produit 1.

m.p. 150 (dec) ;  $[\alpha]_D$  : - 16.1 (c 1.2 DMF) ; Rf : 0.7 (chloroforme, méthanol, acide acétique : 85/10/5).

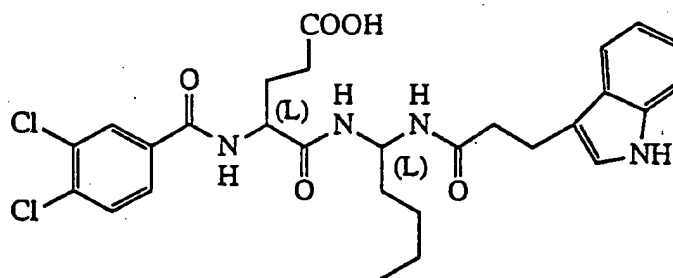
Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_4O_5Cl_2$ ) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.21 ; H, 5.91 ; N, 9.69.

### Exemple 2

#### N(3,4 dichlorobenzoyl)-Glu-gNle-des-amino-Trp



#### 2A : synthèse de Z-Glu(OBzl)-Nle-NH<sub>2</sub>

A une solution de Z-Glu(OBzl)-OH (2.34 g ; 6.3 mmoles) dans 10 ml de DMF sont successivement ajoutés 1.1 g de HCl, H-Nle-NH<sub>2</sub> (1.1 g ; 6.6 mmoles) 2.78 g de BOP (6.3 mmoles) et 1.45 ml de NMM (12.9 mmoles). La solution est agitée à 20°C pendant 2 heures. Le précipité formé après addition de 100 ml de bicarbonate aqueux est filtré, lavé par une solution saturée en bicarbonate, de l'eau, une solution 1M en KHSO<sub>4</sub>, de l'eau, séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner 2.85 g (93 %) de produit souhaité 2A.

m.p. 175-177°C ;  $[\alpha]_D$  : - 2.3 (c 0.92 DMF) ; Rf : 0.62 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{33}N_3O_6$ ) :

calc. : C, 64.57 ; H, 6.89 ; N, 8.69

trouvée : C, 64.49 ; H, 6.82 ; N, 8.62.

#### 2B : synthèse de Z-Glu(OBzl)-g<sup>4</sup>le-des-amino-Trp

Le produit 2B (1.36 g) a été obtenu à partir du dérivé 2A (1.4 g) par la méthode décrite précédemment pour la préparation de 1B.

m.p. 165-170°C ;  $[\alpha]_D$  : - 2.6 (c 1.09 DMF) ; Rf : 0.70 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $C_{36}H_{42}N_4O_6$ ) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.75 ; H, 6.68 ; N, 8.81.

2C : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-gNle-des-amino-Trp

Le produit 2C (exemple 2) a été obtenu (0.385 g) à partir du produit 2B (0.627 g) par la méthode précédemment décrite pour l'obtention de 1D (exemple 1) à partir de 1B.

m.p. 170-175°C (dec.) ;  $[\alpha]_D$  : + 13.9 (c 1 DMF) ; Rf : 0.17 (EtOAc, py, HAc, H<sub>2</sub>O : 80/20/5/10).

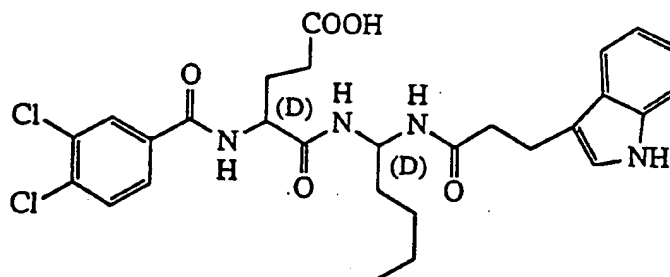
Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_4O_5Cl_2$ ) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.31 ; H, 5.62 ; N, 9.83.

**Exemple 3**

N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGlu-gDNle-des-amino-Trp



3A : synthèse de Z-DGlu(OBzl)-DNle-NH<sub>2</sub>

1.81 g de Z-DGlu(OBz)-DNle-NH<sub>2</sub> ont été préparés à partir de 1 g de TFA, H-D Nle-NH<sub>2</sub> selon la méthode préalablement décrite pour la synthèse de 1A.

m.p. 176-178°C ;  $[\alpha]_D$  : - 2.7 (c 0.94 DMF) ; Rf : 0.58 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{33}N_3O_6$ ) :

calc. : C, 64.57 ; H, 6.89 ; N, 8.69

trouvée : C, 64.58 ; H, 6.82 ; N, 8.76.

3B : synthèse de Z-DGlu(OBzl)-gDNle-des-amino-Trp

Le produit 3B (1.42 g) a été préparé à partir du dérivé 3A (1.4 g) par la méthode décrite précédemment pour la préparation de 1B.

m.p. 170-172°C ;  $[\alpha]_D$  : + 3.0 (c 1.37 DMF) ; Rf : 0.79 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $C_{36}H_{43}N_4O_6$ ) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.83 ; H, 6.65 ; N, 8.69.

3C : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGlu-gDNle-des-amino-Trp  
(exemple 3).

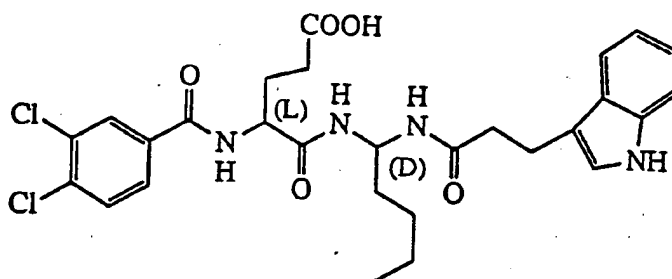
Le produit 3C (exemple 3) a été obtenu (0.362 g) à partir de Z-D-Glu(OBzl)-gDNle-des-amino-Trp (0.627 g) par la méthode précédemment décrite pour l'obtention de 1D à partir de 1B.

m.p. 170-173°C ;  $[\alpha]_D$  : - 13.6 (c 1 DMF) ; Rf : 0.13 (EtOAc, py, HAc, H<sub>2</sub>O 80/20/5/10).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_4O_5Cl_2$ ) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.19 ; H, 5.61 ; N, 9.88.

Exemple 4N(3,4 dichlorobenzoyl)-Glu-gDNle-des-amino-Trp4A : synthèse de Z-Glu(OBzl)-DNle-des-amino-Trp

Le produit 4A (1.65 g) a été préparé à partir de Z-DGlu(OBzl)-OH (1.41 g) selon la méthode préalablement décrite pour la préparation de 2A.

m.p. 178-180°C ;  $[\alpha]_D$  : - 1.5 (c 0.98 DMF) ; Rf : 0.62 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{33}N_3O_6$ ) :

calc. : C, 64.57 ; H, 6.89 ; N, 8.69

trouvée : C, 64.38 ; H, 6.76 ; N, 8.55.

5 4B : synthèse de Z-Glu(OBzl)-gDNle-des-amino-Trp

Le produit 4B (1.47 g) a été obtenu à partir du dérivé 4A (Z-Glu(OBzl)-DNle-NH<sub>2</sub> ; 1.4 g) selon la méthode décrite pour la préparation du produit 1B.

m.p. 1.68-170°C ;  $[\alpha]_D$  : - 1.2 (c 1.09 DMF) ; Rf : 0.83 (acétate d'éthyle).

10

Analyse élémentaire ( $C_{36}H_{42}N_4O_6$ ) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.71 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.78 ; H, 6.89 ; N, 8.99.

15

4C : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-gDNle-des-amino-Trp  
(exemple 4).

Le produit 4C ou exemple 4 (0.436 g) a été obtenu à partir de l'intermédiaire 4B (0.627 g) par la méthode précédemment décrite pour l'obtention de 1D à partir de 1B.

20

m.p. 168-171°C ;  $[\alpha]_D$  : + 14.4 (c 1.1 DMF) ; Rf : 0.81 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC 85/10/15).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_4O_5Cl_2$ ) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

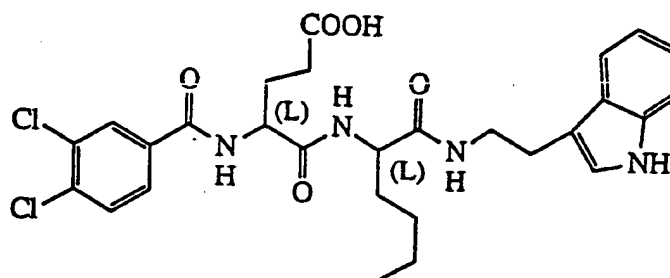
trouvée : C, 58.26 ; H, 5.58 ; N, 9.62.

25

**Exemple 5**

N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-Nle-Tryptamine

30



35



5A : synthèse de Boc-Nle-Tryptamine

La tryptamine (1.02 g ; 6.39 mmoles) est ajoutée à une solution de Boc-Nle-OSu (2 g ; 6.09 mmoles) dans 10 ml de DMF. La solution est agitée à 20°C pendant 5 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en bicarbonate, de l'eau, une solution 1M en KHSO<sub>4</sub>, de l'eau, ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide pour donner une huile résiduelle qui cristallise dans un mélange éther/hexane (1.95 g ; 86 %). m.p. 106-107°C ;  $[\alpha]_D$  : - 8.58 (c 0.92 DMF) ; Rf : 0.52 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

Analyse élémentaire (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) :

calc. : C, 67.52 ; H, 8.38 ; N, 11.25

trouvée : C, 67.36 ; H, 8.32 ; N, 11.03.

5B : synthèse de Z-Glu(OBzl)-Nle-Tryptamine

Le Boc-Nle-Tryptamine 5A (0.8 g ; 2.14 mmoles) est dissous dans 5 ml de TFA. Après 30 mn d'agitation à 20°C, l'acide trifluoroacétique est éliminé par évaporation sous vide et l'huile résiduelle est triturée avec de l'éther puis séchée sous vide en présence d'hydroxyde de potassium. Le résidu ainsi obtenu (0.71 g) est dissous dans 5 ml de DMF et ajouté à une solution contenant 0.679 g (1.83 mmole) de Z-Glu(OBzl)-OH, 0.808 g de BOP et 0.41 ml de NMM. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à 20°C puis le produit souhaité est précipité par addition de 100 ml de bicarbonate de sodium saturé. Le précipité est séparé par filtration, lavé par 2 X 50 ml de bicarbonate de sodium saturé, 2 X 30 ml d'eau, 2 X 50 ml d'une solution aqueuse 1M en KHSO<sub>4</sub>, 2 X 50 ml d'eau, puis séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner 0.992 g (86 %) de produit 5B.

m.p. 107-108°C ;  $[\alpha]_D$  : - 6.5 (c 1 DMF) ; Rf : 0.72 (EtOAc, Hexane : 7/3).

Analyse élémentaire (C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.67 ; H, 6.72 ; N, 8.77.

5C : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-Nle-Tryptamine

(exemple 5)

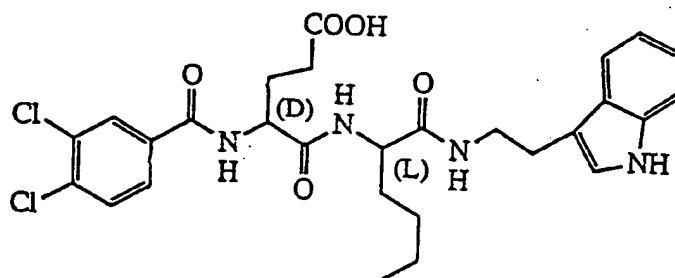
Le composé 5B (0.5 g ; 0.79 mmole) est dissous dans un mélange de DMF/HAC/H<sub>2</sub>O, 20:3:3 contenant 30 mg de 10 % Pd/C et hydrogéné pendant 3 heures à 20°C à pression atmosphérique. Le milieu réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est dissous dans 5 ml de DMF. A cette solution sont ajoutés 0.250 g (0.71 mmole) de 3,4 dichlorobenzoïc acid, N-hydroxysuccinimide ester et 0.52 ml de DIEA. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à 20°C puis traité par 100 ml d'une solution molaire en KHSO<sub>4</sub>. Le précipité ainsi formé est recueilli après filtration, lavé à l'eau, à l'éther et à l'hexane, puis séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour donner 0.37 g (92 %) du produit 5C ou exemple 5.

m.p. 145-150°C ;  $[\alpha]_D$  : + 8.1 (c 1.08 DMF) ; Rf : 0.70 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC 85/10/15).

Analyse élémentaire (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.12 ; H, 5.42 ; N, 9.89.

Exemple 6N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGlu-Nle-Tryptamine6A : synthèse de Z-DGlu(OBz)-Nle-Tryptamine

Une solution de TFA, Nle-Tryptamine (0.379 g ; 0.98 mmole) dans 5 ml de DMF est ajoutée à une solution comprenant 0.458 g (0.93 mmole) de Z-DGlu(OBzl)-ONp, 0.125 g (0.93 mmole) de HOBT et 0.34 ml de DIEA. Après 5 heures d'agitation à 20°C, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 X 50 ml de bicarbonate saturé, 2 X 30 ml d'eau

puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée, concentrée sous pression réduite pour donner un résidu qui est trituré avec de l'éther puis un mélange éther/hexane. Le solide ainsi obtenu est séché sous vide sur  $P_2O_5$  pour donner 0.520 g (82 %) de produit 6A.

m.p. 100-105°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : - 9.6 (c 0.95 DMF) ; Rf : 0.75 (EtOAc/Hexane : 7/3).

Analyse élémentaire ( $C_{36}H_{42}N_4O_6$ ) :  
 calc. : C, 68.98 ; H, 6.74 ; N, 8.94  
 trouvée : C, 68.59 ; H, 6.65 ; N, 8.8.

6B : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGlu-Nle-Tryptamine  
 (exemple 6).

Le dérivé 6B (0.354 g) a été préparé à partir du dérivé 6A (0.45 g) par la méthode préalablement décrite pour la préparation de 5C.

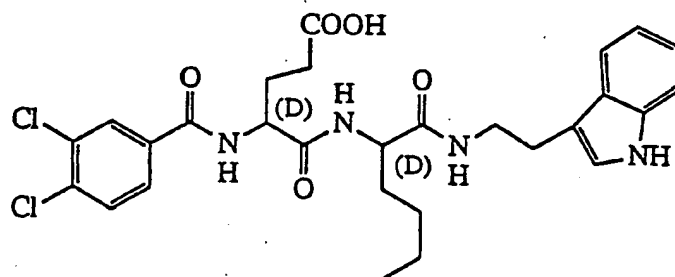
6B :

m.p. 140°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : - 29.4 (c 1 DMF) ; Rf : 0.72 ( $CHCl_3$ , MeOH, HAC 85/10/15).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_4O_5Cl_2$ ) :  
 calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73  
 trouvée : C, 58.09 ; H, 5.60 ; N, 9.46.

#### Exemple 7

N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGlu-DNle-Tryptamine



7A : synthèse de Boc-DNle-Tryptamine

La tryptamine (1.02 g ; 6.39 mmoles) est additionnée à une solution de Boc-DNle-OSu (2 g ; 6.09 mmoles) dans 10 ml de DMF. La solution est agitée à 20°C pendant 5 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle, lavé

avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate, de l'eau, une solution 1M de  $\text{KHSO}_4$  dans l'eau, et de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle est cristallisée dans un mélange éther/hexane pour donner 1.82 g (79 %)

de produit 7A.

m.p. 110-112°C ;  $[\alpha]_D$  : + 8.2 (c 1.03 DMF) ; Rf : 0.55 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ ) :

calc. : C, 67.52 ; H, 8.38 ; N, 11.25

trouvée : C, 67.41 ; H, 8.33 ; N, 11.12.

7B : synthèse de Z-DGlu(OBzl)-Nle-Tryptamine

Le dérivé 7A (0.8 g ; 2.14 mmoles) est dissous dans 5 ml d'acide trifluoroacétique. Après 30 mn à 20°C, l'acide trifluoroacétique est éliminé par évaporation sous pression réduite et l'huile résiduelle est triturée avec de l'éther sec puis séchée sous vide sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Le résidu (0.65 g ; 1.7 mmole) est dissous dans 5 ml de DMF et additionné à une solution contenant le Z-DGlu(OBzl)-ONp (0.796 g ; 1.61 mmole), HOBT (0.217 g ; 1.61 mmoles) et la DIEA (0.58 ml ; 3.4 mmoles). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures à 20°C, le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate (2 X 50 ml), de l'eau (2 X 30 ml), une solution aqueuse 1M en  $\text{KHSO}_4$  (2 X 50 ml), séché sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner un résidu qui est lavé plusieurs fois à l'éther sec par un mélange éther/hexane. Le solide ainsi obtenu est séché sous vide sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  pour donner 0.954 g (94 %) de produit 7B.

m.p. 150°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : + 7.1 (c 1 DMF) ; Rf : 0.72 (EtOAc, Hexane : 7/3).

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ ) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.59 ; H, 6.48 ; N, 8.68.

7C : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-DGLu-DNle-Tryptamine  
(exemple 7).

Le dérivé 7C (0.627 g) a été préparé à partir du dérivé 7B (0.824 g) par la méthode préalablement décrite pour la préparation de 5C.

7C :

m.p. 120°C ;  $[\alpha]_D$  : - 5.6 (c 1.03 DMF) ; Rf : 0.68 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC 85/10/15).

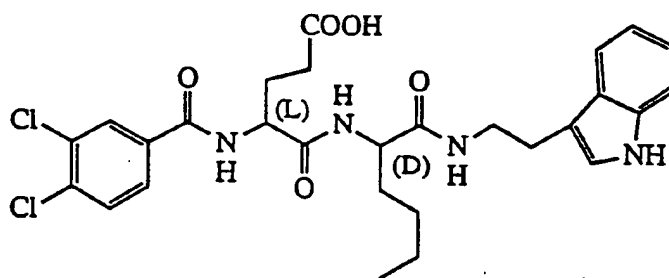
Analyse élémentaire (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.21 ; H, 5.58 ; N, 9.66.

Exemple 8

N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-DNle-Tryptamine



8A : synthèse de ZGlu(OBzl)-DNle-Tryptamine

Le dérivé 8A (Z-Glu(OBzl)-DNle-Tryptamine, 0.868 g) a été préparé à partir de BOC-DNle-Tryptamine (0.8 g) par la méthode préalablement décrite pour la préparation de 5B.

8A :

m.p. 90-93°C ;  $[\alpha]_D$  : + 8.5 (c 1 DMF) ; Rf : 0.70 (EtOAc/Hexane : 7/3).

Analyse élémentaire (C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) :

calc. : C, 68.98 ; H, 6.77 ; N, 8.94

trouvée : C, 68.72 ; H, 6.68 ; N, 8.81.

8B : synthèse de N(3,4-dichlorobenzoyl)-Glu-DNle-Tryptamine  
(exemple 8).

Le produit 8B ou exemple 8 (0.497 g) a été obtenu à partir de l'intermédiaire 8A (0.75 g) par la méthode préalablement décrite pour la synthèse de 5C.

8B :

m.p. 105-110°C ;  $[\alpha]_D$  : + 28.1 (c 1 DMF) ; Rf : 0.75 ( $\text{CHCl}_3$ , MeOH, HAC : 85/10/15).

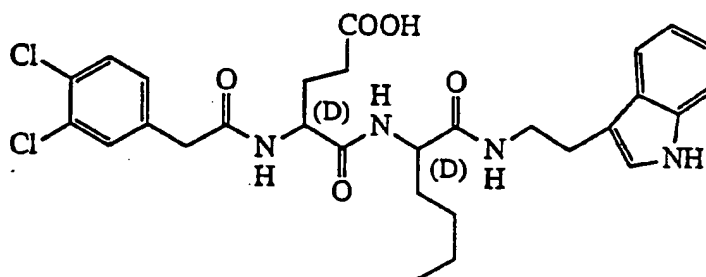
Analyse élémentaire ( $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2$ ) :

calc. : C, 58.42 ; H, 5.61 ; N, 9.73

trouvée : C, 58.32 ; H, 5.48 ; N, 9.62.

#### Exemple 9

#### N(3,4-dichlorophenylacteyl)-DGlu-DNle-Tryptamine



L'acide 3,4-dichlorophénylacétique (0.250 g ; 1 mmole), la N-hydroxysuccinimide (0.196 g ; 0.95 mmole) sont dissous dans 10 ml de DMF à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 20 heures puis filtré (afin d'éliminer le précipité de DCU). Le D-Glu-DNle-Tryptamine (issu de l'hydrogénation de 0.627 g de Z-DGlu(OBzl)-DNle-Tryptamine comme décrit précédemment) dissous dans 5 ml de DMF et la DIEA (0.18 ml ; 2 mmoles) sont ajoutés successivement au filtrat. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à 20°C, puis traité par 100 ml d'une solution aqueuse 1M de  $\text{KHSO}_4$ . Le précipité ainsi formé est isolé par filtration, lavé à l'eau (2 X 50 ml), à l'éther et à l'hexane, puis séché sous vide sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  pour donner 0.482 g (86 %) de produit 9.

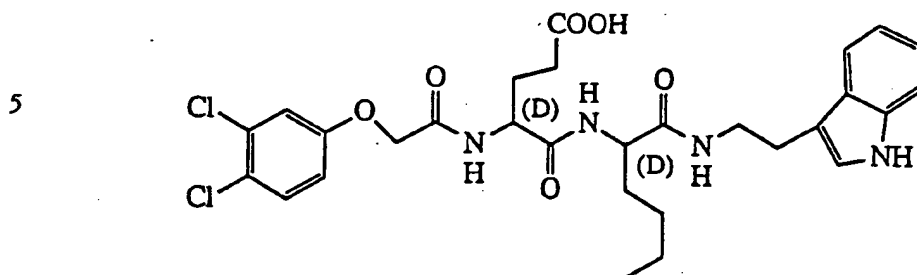
m.p. 150-152°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : + 9.8 (c 1 DMF) ; Rf : 0.46 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2$ ) :

calc. : C, 59.06 ; H, 5.82 ; N, 9.50

trouvée : C, 60.69 ; H, 6.03 ; N, 9.60.

## Exemple 10

N(3,4-dichlorophenoxyacetyl)-D-Glu-D-Nle-Tryptamine

10 L'acide 3,4-dichlorophenoxyacétique (0.221 g ; 1 mmole), la N-hydroxy-succinimide (0.138 g ; 1.2 mmole) et la DCC (0.196 g ; 0.95 mmole) sont dissous dans 10 ml de DMF à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 20 heures, filtré (pour éliminer le précipité de DCU) et la

15 D-Glu-DNle-Tryptamine (provenant de l'hydrogénation de 0.627 g de Z-DGlu (OBzl)-DNle-Tryptamine comme décrit précédemment) dissoute dans 5 ml de DMF y est ajoutée, suivie de la DIEA (0.18 ml). Après 20 heures à 20°C, 100 ml d'une solution 1M de KHSO<sub>4</sub> est ajoutée au milieu réactionnel ; le précipité ainsi formé est isolé par filtration, lavé à l'eau (2 X 50

20 ml), à l'éther et à l'hexane et séché sous vide pour donner 0.471 g de produit 10 (82 %).

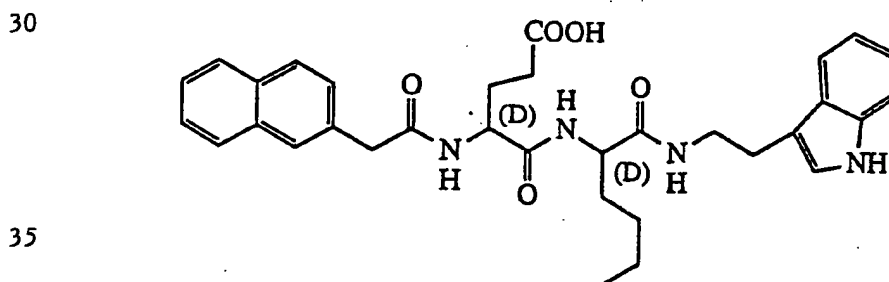
m.p. 105-108°C ;  $[\alpha]_D$  : + 2.0 (c 1.04 DMF) ; R<sub>f</sub> : 0.52 (acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>) :

calc. : C, 59.50 ; H, 5.67 ; N, 9.25

trouvée : C, 59.32 ; H, 6.64 ; N, 9.10.

## Exemple 11

N(2-naphtylacetyl)-D-Glu-D-Nle-Tryptamine

Le produit 11 (0.429 g) a été préparé à partir de l'acide 2-naphtylacétique (0.186 g) selon la méthode préalablement décrite pour la préparation de l'exemple 9.

11 :

m.p. 138-140°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : + 11.4 (c 0.98 DMF) ; Rf : 0.37 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC : 120/10/5)

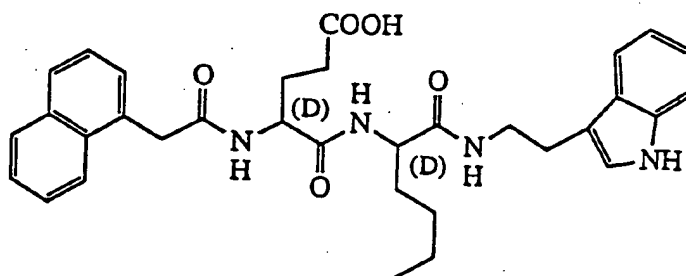
Analyse élémentaire (C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O) :

calc. : C, 65.34 ; H, 6.99 ; N, 9.23

trouvée : C, 65.80 ; H, 6.49 ; N, 9.49.

#### Exemple 12

N(1-naphtylacetyl)-D-Glu-DNle-Tryptamine



Le produit 12 (0.461 g) a été préparé à partir de l'acide 1-naphtylacétique (0.186 g) selon la méthode préalablement décrite pour la préparation de l'exemple 9.

12 :

m.p. 125-130°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : + 6.6 (c 0.96 DMF) ; Rf : 0.38 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC : 120/10/5)

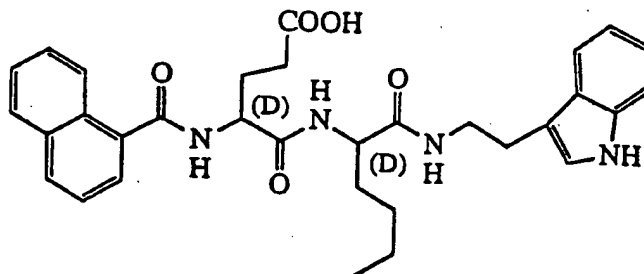
Analyse élémentaire (C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O) :

calc. : C, 65.34 ; H, 6.99 ; N, 9.23

trouvée : C, 65.15 ; H, 6.56 ; N, 10.80.

#### Exemple 13

N(1-naphtoyl)-D-Glu-DNle-Tryptamine





Le produit 13 (0.402 g) a été préparé à partir de l'acide 1-naphtoïque (0.172 g) selon la méthode précédemment décrite pour la préparation de 9.

13 :

m.p. 150°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : + 2.5 (c 1.02 DMF) ; Rf : 0.25 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC : 120/10/5)

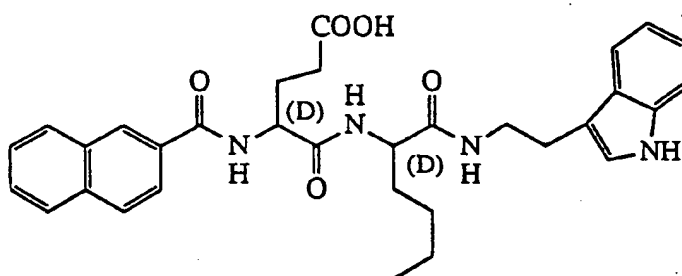
Analyse élémentaire (C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O) :

calc. : C, 64.83 ; H, 6.81 ; N, 9.45

trouvée : C, 64.32 ; H, 6.55 ; N, 9.82.

#### Exemple 14

N(2-naphtoyl)-DGlu-DNle-Tryptamine



L'exemple 14 (0.428 g) a été préparé à partir de l'acide 2-naphtoïque (0.172 g) selon la méthode préalablement décrite pour la préparation de l'exemple 9.

14 :

m.p. 120°C (dec) ;  $[\alpha]_D$  : - 5.5 (c 1 DMF) ; Rf : 0.25 (CHCl<sub>3</sub>, MeOH, HAC 120/10/5)

Analyse élémentaire (C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O) :

calc. : C, 64.83 ; H, 6.81 ; N, 9.45

trouvée : C, 64.28 ; H, 6.55 ; N, 9.76.

Evaluation de l'effet Anti-Sécrétoire gastrique in vitro :

5 L'estomac isolé de souris permet l'étude pharmacologique in vitro de substances stimulantes ou inhibitrices de la sécrétion gastrique indépendamment de l'influence qu'exerce le nerf vague sur les glandes fundiques. (Bunce K.T., Parsons M.E., J. Physiol. 1976 ; 258 : 453-465 ; Szelenyi I., Thiemer K., Pharmacology 1979 ; 10 : 315-322)

10 L'activité anti-sécrétoire des composés a été mesurée sur la sécrétion d'ions  $H^+$  dont les cellules pariétales ont été stimulées par la Penta-gastrine. A ces fins, des souris mâles SWISS pesant entre 20 et 28 g, nourries 24 h avant l'expérimentation par une solution liquide de germe de blé à 10 % sont anesthésiées à l'uréthane (1,8 g/kg à raison de 10 ml/kg). Après laparotomie médiane, l'estomac est cathétérisé au niveau  
15 du cardia et du pylore puis immédiatement plongé dans un bain (100 ml) de survie tamponné (NaCl : 113 mM, KCl : 5 mM,  $CaCl_2$  : 2,5 mM,  $MgSO_4$  : 1,2 mM, Glucose : 5,6 mM) maintenu à 37°C et oxygéné par du Carbogène. La lumière gastrique est perfusée à un débit constant de 1 ml/min dans le sens physiologique par une solution non tamponnée (NaCl : 141,2 mM, KCl : 5 mM,  $CaCl_2$  : 2,5 mM,  $MgSO_4$  : 1,2 mM, Glucose : 5,6 mM) maintenu à  
20 37°C et gazéifié par un flux d' $O_2$ . Le pH des solutions sérosales et mucosales sont respectivement de 7,4 et 6,5.

25 L'acidité de l'effluent est mesurée en continu par pH-métrie ; la distension optimale de l'estomac est assurée par le système de perfusion qui maintient une pression intra-gastrique de 12 cm d'eau.

30 Après une période de stabilisation de 15 à 20 min, le produit testé, à la dose choisie ou le solvant véhicule (NaOH 0,02 N) est introduit dans le bain sous un volume ne dépassant pas 0,5 ml ; 20 min après, la Pentagastrine à la dose de  $10^{-6}M$  est administré dans les mêmes conditions ( $t = 0$ ). Cette dernière provoque la stimulation de la sécrétion acide avec un pic se situant dans l'intervalle des 15 min suivant le début de la stimulation.

35

La sécrétion d'ions  $H^+$  est exprimée suivant le pic de concentration maximale ( $\mu\text{mol/l}$ ), obtenu sous stimulation par la Pentagastrine (la valeur basale étant déduite). Les résultats des lots traités sont exprimés en % de variation par rapport au lot témoin (Pentagastrine seule).

5

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous.

10

Produits / Doses	% de variation	Sécrétion Acide ( $\mu\text{mol/l}$ )
<u>Exemple 3</u>		
$10^{-7}\text{M}$	- 20	49,3 (8)
$10^{-6}\text{M}$	- 47	27,1 (11) **
<u>Exemple 7</u>		
$10^{-7}\text{M}$	- 46	37,1 (7) **
$10^{-5}\text{M}$	- 21	59,7 (8)

15

Entre parenthèses : nombre d'animaux

20

Statistiques selon Test de Wilcoxon : \*  $P = 0,055$ , \*\*  $P = 0,0065$

#### Conclusion :

25

Il en résulte que les produits sus-cités sont capables, in-vitro, d'antagoniser les effets de la Pentagastrine sur les cellules pariétales.

#### Evaluation de l'effet Anti-ulcéreux :

30

L'ingestion d'Ethanol constitue l'un des modèles d'ulcères expérimentaux aigus les plus couramment employés. L'éthanol est un agent nécrosant qui affaiblit la "barrière muqueuse gastrique" en altérant ses facteurs défensifs : les lésions hyperémiques de la muqueuse fundique sont associées histologiquement à une cytolysse de l'épithélium accompagnée

35

d'une hémolyse intra-muqueuse.

La méthode est adaptée de celle de Robert et al. (Gastroenterology, vol. 77, pages 433-443, 1979).

5 Des souris NMRI mâles pesant entre 22 et 25 g soumises à une diète hyrique de 24 h sont utilisées.

10 A  $t = 0$ , les produits, objets du présent brevet, sont administrés per os par gavage, en solution dans NaOH 0,02 N (constituant le solvant véhicule), à raison de 10 ml/kg.

Pour les lots Témoins, le solvant véhicule (Placebo) est administré seul, dans les mêmes conditions.

15 30 min après administration du produit à la dose choisie, ou du placebo, de l'Ethanol à 95 % est administré aux animaux per os par gavage, à raison de 10 ml/kg.

20 Une heure plus tard les animaux sont sacrifiés et les estomacs sont rapidement prélevés, ouverts selon la grande courbure et rincés sous un filet d'eau claire.

25 Puis ceux-ci sont étalés et les lésions gastriques sont quantifiées grâce à un système d'analyse d'image digitalisée. Le système calcule, pour chaque estomac, la surface ulcérée totale et la rapporte à la surface totale de l'estomac : ceci définit l'index d'ulcération qui sert au calcul du pourcentage de variation des lots traités par rapport aux lots Témoins.

30 Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-après.

35

Produits / Doses	% de variation de l'index d'ulcération
<u>Exemple 3</u>	
5 mg/kg	- 4 (9)
25 mg/kg	- 39 (10)
<u>Exemple 7</u>	
5 mg/kg	- 65 (10) *
25 mg/kg	- 80 (10) **

Entre parenthèses : nombre d'animaux

Statistiques selon Test de Wilcoxon : \* P = 0,0046, \*\* P = 0,0010

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents

stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

5 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

10 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

15 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la diskinésie tardive, du syndrome du côlon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères et des désordres de la motilité intestinale de 20 certaines tumeurs de l'oesophage inférieur, du côlon et de l'intestin, comme potentialisateur de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateur de l'appétit.

25 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

30 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

35

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- N(3,4 dichlorobenzoyl)-D-Glu-D-Nle-Tryptamine.....	50 mg
5	- cellulose.....	18 mg
	- lactose.....	55 mg
	- silice colloïdale.....	1 mg
	- carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- talc.....	10 mg
10	- stéarate de magnésium.....	1 mg

Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- N(3,4 dichlorobenzoyl)-D-Glu-g-D-Nle-des-amino-Tryptophane..	50 mg
	- lactose.....	104 mg
	- cellulose.....	40 mg
	- polyvidone.....	10 mg
	- carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
20	- talc.....	10 mg
	- stéarate de magnésium.....	2 mg
	- silice colloïdale.....	2 mg
	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg.	

25

Exemple C

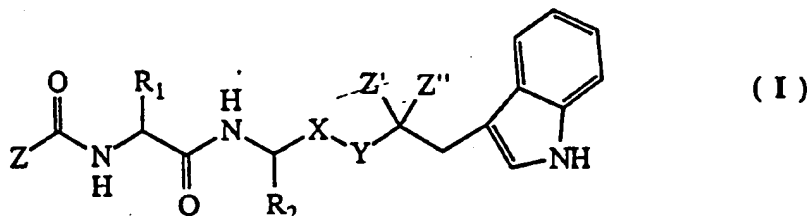
On prépare, une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- N(3,4 dichlorobenzoyl)-D-Glu-D-Nle-Tryptamine.....	50 mg
30	- acide benzoïque.....	80 mg
	- alcool benzylique.....	0,06 cm <sup>3</sup>
	- benzoate de sodium.....	80 mg
	- éthanol à 95 %.....	0,4 cm <sup>3</sup>
	- hydroxyde de sodium.....	24 mg
35	- propylène glycol.....	1,6 cm <sup>3</sup>
	- eau..... q.s.p.	4 cm <sup>3</sup>



# REVENDICATIONS

## 1. Nouveaux dérivés pseudopeptidiques de formule générale (I)



dans laquelle,

Z représente un radical phényle, benzyle, indanyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, indolylalkyle, naphyle, naphthylméthyle, phénoxy méthyle, naphtoxyméthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R<sub>1</sub> représente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H dans lequel n est compris entre 1 et 5,

R<sub>2</sub> représente un radical alkyle, ramifié ou linéaire,

20 X représente -NH- ou -CO-,

Y représente -NH- ou -CO-, étant entendu que X et Y sont différents l'un de l'autre,

Z' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

25 Z'' représente un atome d'hydrogène ou CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> ou NHCO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, étant entendu que si Y=NH, Z'' ne peut être NHCOR<sub>3</sub> et que si Y=CO, Z'' ne peut être COR<sub>3</sub>,

30 R<sub>3</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, phényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et nitro, et leurs sels physiologiquement acceptables.

2. Pseudopeptides selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente un radical 3,4-dichlorophényle.

3. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que  $R_1$  représente  $(CH_2)_2CO_2H$ ,

4. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un radical butyle, linéaire ou ramifié.

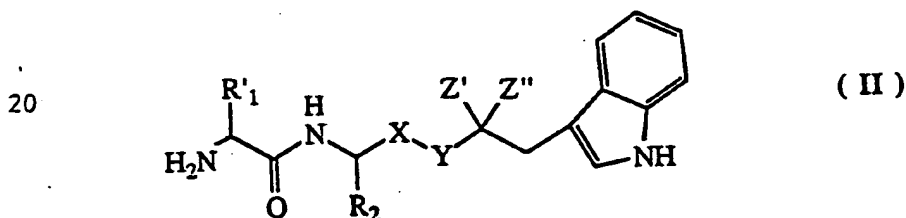
5. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que  $Z'$  et  $Z''$  représentent chacun un hydrogène.

6. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que  $X$  représente  $-CO-$  et  $Y$  représente  $-NH-$ .

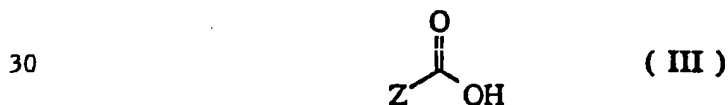
7. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que  $X$  représente  $-NH-$  et  $Y$  représente  $-CO-$ .

8. Pseudopeptides selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) dans laquelle les centres asymétriques des carbones liés aux substituants  $R_1$  et  $R_2$  sont de configuration D.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé aminé de formule II



25 dans laquelle  $R_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z'$  et  $Z''$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et dans laquelle  $R'_1$  est équivalent à  $R_1$  ou est une forme estérifiée de  $R_1$ , sur un acide de formule (III) ou sur un dérivé de cet acide,



35

dans lequel Z a les mêmes significations que dans la revendication 1, suivi de l'hydrolyse de l'ester représenté par  $R'_1$  lorsque  $R'_1$  est une forme estérifiée de  $R_1$ .

5 10. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un pseudo-peptide de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable.

11. Utilisation d'un pseudopeptide de formule I selon l'une des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des ulcères duodénaux.

10 12. Utilisation d'un pseudopeptide de formule I selon l'une des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des ulcères gastriques.

13. Utilisation d'un pseudopeptide de formule I selon l'une des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au  
15 traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

14. Utilisation d'un pseudopeptide de formule I selon l'une des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des liaisons gastro-duodénales liées au stress.

15 15. Utilisation d'un pseudopeptide de formule I selon l'une des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au  
20 traitement de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien.

25

30

35

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9213542  
FA 478632

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 600 067 (SANOFI) 18 Décembre 1987 * revendications 1-8; exemples 1,3,4 *	1-5,7-15
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 30, no. 4, Avril 1987, WASHINGTON US pages 758 - 763 M.RODRIGUEZ 'Synthesis and biological activity of partially modified retro-inverso pseudopeptide derivatives of the C-terminal tetrapeptide of gastrin' * le document en entier *	1-5,7-15
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 21, 24 Novembre 1975, Columbus, Ohio, US; abstract no. 179553, C.F.HAYWARD 'Effect of reversal of the direction of peptide bonds on the interaction between peptide hormones and receptors' page 625 ;colonne 2 ; * abrégé * & Y.WOLMAN 'PEPT., Proc.Eur.Pept.Symp, 13th,1974' 1975 , WILEY , NEW YORK	1-15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07K C07D
Date d'achèvement de la recherche 08 JUILLET 1993		Examinateur GROENENDIJK M.S.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 1503 (03.92) (P0413)